



HELSINGIN YLIOPISTO
HELSINGFORS UNIVERSITET
UNIVERSITY OF HELSINKI

Yleistyneen ahdistuneisuushäiriön yhteys autoimmuunipohjaisiin sairauksiin

Katri Elina Luoma
Pro gradu -tutkielma
Psykologia
Lääketieteellinen tiedekunta
Helsingin Yliopisto
Kesäkuu 2021
Ohjaaja: Christian Hakulinen

Tiedekunta – Fakultet – Faculty Lääketieteellinen tiedekunta/Psykologian ja logopedian osasto		Koulutusohjelma – Utbildningsprogram – Degree Programme Psykologian maisteriohjelma	
Tekijä – Författare – Author Katri Elina Luoma			
Työn nimi – Arbetets titel – Title Yleistyneen ahdistuneisuushäiriön yhteys autoimmuunipohjaisiin sairauksiin			
Oppiaine/Opintosuunta – Läroämne/Studieinriktning – Subject/Study track Psykologia			
Työn laji – Arbetets art – Level Pro gradu -tutkielma		Aika – Datum – Month and year Kesäkuu 2021	Sivumäärä – Sidoantal – Number of pages 24
<p>Tiivistelmä – Referat – Abstract</p> <p><i>Tavoitteet.</i> Autoimmuunisairaudet ovat kroonisia sairauksia, jossa kehon immuunijärjestelmä kohdistuu kehon omia kudoksia vastaan. On esitetty, että mielenterveydenhäiriöt voivat olla yhteydessä autoimmuunisairauksien syntyyn ja aikaisemmat tutkimukset ovat osoittaneet yhteyden autoimmuunipohjaisten sairauksien ja ahdistuneisuushäiriöiden välillä. Aikaisempi tutkimus on keskittynyt kuitenkin pitkälti trauma- ja stressiperäisiin häiriöihin ja yleistyneen ahdistuneisuushäiriön osalta tutkimus on ollut vähäistä. Myös yleistynyt ahdistuneisuushäiriö aiheuttaa kroonista psykologista stressiä, joka puolestaan voi vaikuttaa kehon neuroendokriinisiin ja immunologisiin järjestelmiin. Toistaiseksi ahdistuneisuushäiriöiden ja autoimmuunisairauksien syy-seuraussuhteet ovat epäselviä, sillä aikaisemmin yhteyttä on tutkittu lähinnä poikkileikkausasetelmilla. Tämän tutkielman tarkoituksena on tarkastella yleistyneen ahdistuneisuushäiriön kaksisuuntaista yhteyttä autoimmuunisairauksiin pitkittäisasetelmalla.</p> <p><i>Menetelmät.</i> Tutkimuksessa käytettiin yhdysvaltalaisista MIDUS (The National Survey of Midlife Development in the United States) pitkittäistutkimuksen aineistoa (n=4244). Autoimmuunisairauksien osalta tarkastelun kohteena ovat puhtaiden autoimmuunisairauksien lisäksi autoimmuunipohjaiset kilpirauhasentulehdukset sekä niveltulehdukset. Yleistynyttä ahdistuneisuushäiriötä arvioitiin CIDI-SF-haastattelurungolla. Yleistyneen ahdistuneisuushäiriön ja autoimmuunisairauksien välistä yhteyttä analysoitiin logistisen regressioanalyysin avulla. Ensimmäisessä regressiomallissa oli huomioitu sukupuolen ja iän lisäksi demografiset tekijät (koulutus, työllisyys ja siviilisääty) ja toisessa mallissa terveyskäyttäytyminen (painoindeksi ja tupakointi).</p> <p><i>Tulokset ja johtopäätökset.</i> Yleistyneen ahdistuneisuushäiriön ja autoimmuunisairauksien välillä havaittiin kaksisuuntainen yhteys. Yleistynyt ahdistuneisuushäiriö lisäsi riskiä autoimmuunisairauksille, mutta myös autoimmuunisairaus lisäsi riskiä yleistyneelle ahdistuneisuushäiriölle. Tiedetyt demografiset tekijät ja terveyskäyttäytyminen olivat yhteydessä sekä autoimmuunisairauksiin että yleistyneeseen ahdistuneisuushäiriöön, mutta eivät selittäneet yhteyttä niiden välillä. Tutkimus lisäsi tietoa autoimmuunisairauksien ja mielenterveydenhäiriöiden välisen yhteyden kaksisuuntaisesta luonteesta. Mikäli jatkossa yhteyden neurobiologisia, geneettisiä ja psykologisia taustasyitä tunnistetaan, voidaan tuloksia mahdollisesti hyödyntää kliinisessä käytössä.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords Yleistynyt ahdistuneisuushäiriö, Autoimmuunisairaudet, Immuunijärjestelmä, Psykologinen stressi			
Ohjaaja tai ohjaajat –Handledare – Supervisor or supervisors Christian Hakulinen			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited Helsingin yliopiston kirjasto – Helda / E-thesis (opinnäytteet)		ethesis.helsinki.fi	
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information			

Tiedekunta – Fakultet – Faculty Faculty of Medicine/Department of Psychology and Logopedics		Koulutusohjelma – Utbildningsprogram – Degree Programme Master's Degree in Psychology	
Tekijä – Författare – Author Katri Elina Luoma			
Työn nimi – Arbetets titel – Title Association between Generalized anxiety disorder and Autoimmune-based diseases			
Oppiaine/Opintosuunta – Läroämne/Studieinriktning – Subject/Study track Psychology			
Työn laji – Arbetets art – Level Master's Thesis	Aika – Datum – Month and year June 2021	Sivumäärä – Sidoantal – Number of pages 24	
Tiivistelmä – Referat – Abstract <p><i>Aims of the study.</i> Autoimmune diseases are chronic diseases caused by dysfunction of the immune system. It has been suggested that mental disorders may be associated with the onset of autoimmune diseases, and previous studies have shown an association between autoimmune diseases and anxiety disorders. However, previous research has largely focused on trauma- and stress-related disorders and little research has been done on generalized anxiety disorder. Generalized anxiety disorder causes chronic psychological stress, which in turn can affect the neuroendocrine and immunological systems. So far, the causal relationships between anxiety disorders and autoimmune diseases are unclear, as the association has been studied mainly with cross-sectional settings. The aim of this study is to examine the two-way association between generalized anxiety disorder and autoimmune diseases in a longitudinal setting.</p> <p><i>Methods.</i> American MIDUS (The National Survey of Midlife Development in the United States) longitudinal data were used in this study (n = 4244). In addition to pure autoimmune diseases, autoimmune-based thyroid diseases and arthritis are examined. Generalized anxiety disorder was assessed using the CIDI-SF interview framework. The association between generalized anxiety disorder and autoimmune diseases was analyzed using logistic regression. The first regression model included gender, age and demographic factors (education, employment and marital status) and the second model included gender, age and health behaviors (body mass index and smoking).</p> <p><i>Results and conclusions.</i> A two-way association was found between generalized anxiety disorder and autoimmune diseases. Pre-existing generalized anxiety disorder increased the risk of autoimmune diseases and a pre-existing autoimmune disease also increased the risk of generalized anxiety disorder. Certain demographic factors and health behaviors were associated with both autoimmune diseases and generalized anxiety disorder but did not explain the association between them. This study clarified the two-way nature of the association between autoimmune diseases and mental disorders. If the underlying neurobiological, genetic and psychological mechanisms are identified in the future, the results may be used in clinical practice.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords Generalized anxiety disorder, Autoimmune diseases, Immune system, Psychological stress			
Ohjaaja tai ohjaajat –Handledare – Supervisor or supervisors Christian Hakulinen			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited Helsinki University Library – Helda / E-thesis		ethesis.helsinki.fi	
Muuta tietoa – Övriga uppgifter – Additional information			

Sisällysluettelo

1 Johdanto	5
1.1 Yleistynyt ahdistuneisuushäiriö	6
1.2 Autoimmuunisairaudet	7
1.3 Ahdistuneisuushäiriöiden yhteys autoimmuunisairauksiin	9
1.4 Tutkimuskysymykset	11
2 Menetelmät.....	12
2.1 Tutkimusaineisto	12
2.2 Tutkittavat	12
2.3 Muuttujat ja arviointimenetelmät	13
2.4 Tilastolliset analyysit.....	14
2.5 Katoanalyysi.....	15
3 Tulokset.....	16
3.1 Aineiston kuvailevat tunnusluvut.....	16
3.2 Yleistyneen ahdistuneisuushäiriön yhteys autoimmuunisairauksiin	17
3.3 Autoimmuunisairauksien yhteys yleistyneeseen ahdistuneisuushäiriöön	19
4 Pohdinta	22
4.1 Yhteenveto	22
4.2 Tulokset suhteessa aikaisempaan tietoon	22
4.3 Mahdollisia selittäviä tekijöitä yhteyden taustalla	24
4.3 Kliininen merkitys.....	25
4.4 Tutkimuksen rajoitukset ja vahvuudet	26
4.5 Johtopäätökset	27
5 Lähteet.....	28

1 Johdanto

Kokonaisvaltainen näkökulma terveyteen on kasvanut sen myötä, kun tieto psyykkisen ja fyysisen hyvinvoinnin yhteydestä on lisääntynyt. Terveyskäyttäytymisen on tiedetty jo pitkään vaikuttavan mielenterveyteen (Goodwin, 2003; O'neil ym., 2014), mutta viime vuosina myös useiden mielenterveydenhäiriöiden on havaittu lisäävän riskiä somaattisille sairauksille (Momen ym., 2020). Vaikka mekanismit yhteyden taustalla ovat toistaiseksi epäselviä, tiettyjen mielenterveydenhäiriöiden ja somaattisten sairauksien välillä on havaittu geneettisiä yhteyksiä (Levey ym., 2020; Purves ym., 2020). Yksi mahdollinen yhteyttä selittävä tekijä voi olla myös psykologinen stressi, jonka on havaittu vaikuttavan kehon hermostollisiin, hormonaalisiin ja immunologisiin järjestelmiin (Segerstrom & Miller, 2004). Fyysisen ja psyykkisen terveyden yhdistävä tutkimus voi tarjota arvokasta lisätietoa somaattisten sairauksien ja mielenterveydenhäiriöiden etiologiasta.

Psykologisen stressin mahdolliset vaikutukset neuroendokriinisiin ja immunologisiin järjestelmiin on herättänyt kiinnostuksen myös mielenterveydenhäiriöiden yhteydestä autoimmuunisairauksiin (Segerstrom & Miller, 2004). Muun muassa stressi- ja traumaperäisten häiriöiden kuten posttraumaattisen ja akuutin stressireaktion onkin havaittu lisäävän riskiä autoimmuunisairauksille (Sareen, Cox, Clara & Asmundson, 2005; Song ym., 2018). Muiden ahdistuneisuushäiriöiden kuten yleistyneen ahdistuneisuushäiriön osalta tutkimus on kuitenkin ollut vähäisempää ja tulokset ovat olleet ristiriitaisia (Sareen ym., 2005; Siegmann ym., 2018; Song ym., 2018). Lisäksi ahdistuneisuushäiriöiden ja autoimmuunisairauksien yhteyttä on tutkittu lähinnä poikkileikkausasetelmilla, joten yhteyden syy-seuraussuhteet ovat epäselviä (Sareen ym., 2005; Siegmann ym., 2018). On mahdollista, että ahdistuneisuushäiriö lisää riskiä autoimmuunisairauksille, mutta myös autoimmuunisairaus voi lisätä riskiä ahdistuneisuushäiriölle (Aquin, El-Gabalawy, Sala & Sareen, 2017).

Ottaen huomioon yleistyneelle ahdistuneisuushäiriölle ominaisen kroonisen psykologisen stressin ja ahdistuneisuuden (Tyrer & Baldwin, 2006), on perusteltua tarkastella myös sen yhteyttä autoimmuunisairauksiin. Tutkimalla yksittäisten mielenterveyshäiriöiden ja autoimmuunisairauksien yhteyksiä, voidaan lisätä tietoa siitä, liittyykö yhteys yleiseen psyykkiseen oireiluun vaiko spesifeihin häiriöihin. Lisäksi ahdistuneisuushäiriöiden ja autoimmuunisairauksien välisten syy-seuraussuhteiden varmistaminen vaatisi pitkittäistutkimusta ja yhteyden molemmin suuntaista tarkastelua (Aquin ym., 2017). Tämän tutkielman tarkoituksena on tarkastella yleistyneen

ahdistuneisuushäiriön ja autoimmuunisairauksien kaksisuuntaista yhteyttä yhdysvaltalaisessa pitkittäisaineistossa.

1.1 Yleistynyt ahdistuneisuushäiriö

Ahdistuneisuushäiriöt ovat yleisimpiä mielenterveydenhäiriöitä (Kessler ym., 2005). Kaikkien ahdistuneisuushäiriöiden vuosittaisen prevalenssin on arvioitu olevan noin 10 % ja elinikäinen prevalenssin jopa 16 % (Somers, Goldner, Waraich & Hsu, 2006). Lisäksi ahdistusoireilu alkaa usein jo lapsuudessa ja keskiarvoisesti varhaisemmassa vaiheessa kuin muut mielenterveydenhäiriöt (Kessler ym., 2005). Ahdistuneisuushäiriöiden suuri esiintyvyys, krooninen luonne ja varhainen ilmaantuvuus tekevät häiriöistä erityisen haitallisia sekä yksilön että yhteiskunnan näkökulmasta. Sen lisäksi että ahdistuneisuushäiriöihin liittyy huomattavaa psykososiaalisen toimintakyvyn heikentymistä, niiden hoito vaatii myös suuria resursseja ja kustannuksia yhteiskunnalta (Kessler & Greenberg, 2002; Weiller, Bissler & Maier, 1998). Ahdistuneisuushäiriöt kuormittavat huomattavasti terveydenhuoltoa, mutta oireilu tunnistetaan perusterveydenhuollossa heikosti ja häiriöt ovat alidiagnosoituja (Weiller ym., 1998).

Ahdistuneisuushäiriöt ovat noin kaksi kertaa yleisempiä naisilla verrattuna miehiin (Somers ym., 2006). Arviot prevalenssista vaihtelevat kuitenkin huomattavasti tutkimuksien ja maitten välillä, minkä taustalla voi olla metodologisia tai geneettisiä ja kulttuurisia eroja (Somers ym., 2006). Sekä geneettiset tekijät että ympäristön riskitekijät ovat oleellisia ahdistuneisuushäiriöiden etiologiassa (Hettema, Neale & Kendler, 2001; Purves ym., 2020). Ahdistuneisuushäiriöiden heritabiliteetin on arvioitu olevan noin 30 %, eli myös geneettisten tekijöiden osuus on oleellinen (Hettema ym., 2001; Purves ym., 2020). Uudemmissa tutkimuksissa ahdistuneisuushäiriön on havaittu liittyvän samoihin geneettisiin variantteihin, joihin aikaisemmin on yhdistetty muita mielenterveydenhäiriöitä ja somaattisia sairauksia (Levey ym., 2020; Purves ym., 2020).

Yleistynyt ahdistuneisuushäiriö on yksi ahdistuneisuushäiriöihin luokiteltavista mielenterveydenhäiriöistä, jolle ominaista on liiallinen sekä hallitsematon ahdistuneisuus ja huoli (Tyrer & Baldwin, 2006). Ahdistuneisuus liittyy usein arkipäiväisiin asioihin, kuten omaan tai perheenjäsenten suoriutumiseen, terveyteen tai talouteen (Tyrer & Baldwin, 2006). Yleistyneen ahdistuneisuushäiriön vuosittaisen prevalenssin on arvioitu olevan noin 2.6 % ja elinikäisen prevalenssin noin 6.2 % (Somers ym., 2006). Muiden ahdistuneisuushäiriöiden tapaan se on naisilla

lähes kaksi kertaa yleisempi kuin miehillä (Somers ym., 2006). Yleistyneen ahdistuneisuushäiriön DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5. painos) mukaiset diagnostiset kriteerit on esitelty taulukossa 1 (American Psychiatric Association, 2013).

Taulukko 1. Yleistyneen ahdistuneisuushäiriön diagnostiset kriteerit (DSM-5).

Yleistynyt ahdistuneisuushäiriö
A. Liiallinen ahdistus ja huoli, joka on esiintynyt vähintään kuuden kuukauden ajan useimpina päivinä ja useissa tilanteissa
B. Henkilön on vaikeaa hallita ahdistusta ja huolta
C. Ahdistukseen ja huoleen liittyy vähintään kolme seuraavista oireista (jotka esiintyneet vähintään kuuden kuukauden ajan useimpina päivinä) <ol style="list-style-type: none">1. Levottomuus2. Väsymys3. Keskittymisvaikeudet4. Ärtynisyys5. Lihasjännitys6. Univaikeudet
D. Ahdistus, huoli ja fyysiset oireet aiheuttavat kliinisesti merkittävää sosiaalisen, ammatillisen tai muun toimintakyvyn heikentymistä
E. Oireet eivät johdu lääke- tai huumausaineen käytöstä tai muusta sairaudesta
F. Oireita ei voida selittää muulla mielenterveyden häiriöllä (esim. paniikkihäiriö, sosiaalinen ahdistuneisuus, eroahdistus, pakko-oireinen häiriö, posttraumaattinen stressireaktio, syömishäiriö, somatisaatiohäiriö, kehonkuvan häiriö tai harhaluulot- ja uskomukset)

1.2 Autoimmuunisairaudet

Autoimmuunisairauksiin luokitellaan määritelmästä riippuen useita kymmeniä sairauksia. Yleisimpiä niistä ovat muun muassa nivelreuma, tyypin 1 diabetes ja kilpirauhasen tulehdus tai toimintahäiriö, kun taas harvinaisempia ovat muun muassa multippeliskleroosi ja systeeminen lupus erythematosus (Jacobson ym., 1997). Autoimmuunisairauksien esiintyvyyden on arvioitu olevan länsimaissa noin 5 %, mutta esiintyvyys vaihtelee huomattavasti sairauden mukaan (Jacobson ym., 1997). Naisilla riski sairastua autoimmuunisairauteen on lähes kolminkertainen verrattuna miehiin (Jacobson ym., 1997; Ngo, Steyn & McCombe, 2014). Koska autoimmuunisairauksiin voidaan

sairastua jo nuorella iällä, sairaus voi vaikuttaa myös merkittävästi henkilön toimintakykyyn (Jacobson ym., 1997).

Autoimmuunisairaudet liittyvät kehon immuunijärjestelmään, jonka tarkoituksena on suojella elimistöä patogeeneiltä (Mackay & Burnet, 1963; Ngo ym., 2014). Tavallisesti immuunijärjestelmän lymfosyytit ja vasta-aineet tunnistavat elimistössä olevat haitalliset antigeenit ja reagoivat aiheuttamalla immuunivasteen (Mackay & Burnet, 1963; Ngo ym., 2014).

Autoimmuunisairauksissa elimistön T- ja B-solut ovat aktivoituneet tai vasta-ainetasot kohonneet poikkeuksellisesta tai tuntemattomasta syystä (Davidson & Diamond, 2001; Marrack, Kappler & Kotzin, 2001). Immuunijärjestelmän toiminta kohdistuu virheellisesti joitakin elimistön omia kudoksia vastaan, joka johtaa kohdekudoksen patologisiin muutoksiin ja toimintahäiriöihin (Mackay & Burnet, 1963; Ngo ym., 2014).

Tautiluokituksissa autoimmuunisairaudet on luokiteltu pääosin sen mukaan, mihin elimeen tai kudokseen haitallinen immuunivaste kohdistuu (Terveystieteiden tutkimuskeskus, 2011). Ajoittain autoimmuunivaste ei kuitenkaan kohdistu tiettyyn kudokseen, vaan enemmänkin tiettyyn antigeeniin, jolloin puhutaan systeemisestä sairaudesta (Davidson & Diamond, 2001; Marrack ym., 2001). Eri autoimmuunisairauksissa on kuitenkin erilaiset patogeeniset mekanismit, ja aina ei pystytä määrittelemään, johtuuko sairaus poikkeavuudesta solujen toiminnassa vai antigeenispesifistä poikkeavuudesta (Davidson & Diamond, 2001; Marrack ym., 2001). Autoimmuunisairauksien etiologia on osittain tuntematon ja monitekijäinen, sillä sekä geneettiset tekijät että ympäristötekijät vaikuttavat hormonaaliseen ja immuunijärjestelmän toimintaan. (Davidson & Diamond, 2001; Marrack ym., 2001). Sekä geneettiset tekijät että ympäristötekijät voivat vaikuttaa autoimmuunisairauden kehittymiseen kolmen reitin kautta, vaikuttaen immuunipuolustusjärjestelmän reaktiivisuuteen, antigeenispesifiin vasteeseen ja kohdekudoksen toimintaan (Marrack ym., 2001).

Myös kilpirauhasen- ja niveltulehdusten on havaittu olevan autoimmuunipohjaisia, vaikka niiden autoimmunitietin tarkkaa etiologiaa ei tunneta. Ympäristön laukaisevat tekijät kuten bakteerit, infektiot, lääkeaineet tai tupakointi voivat aktivoida autoimmuunireaktion myötä tulehduksen henkilöillä, joilla on siihen geneettinen alttius (Tomer & Huber, 2009; Wegner ym., 2010). Kilpirauhasentulehduksiin liittyy lähes aina autoimmuunisairaus, ja tulehdukset voivat edelleen johtaa kilpirauhasen liika- tai vajaatoimintaan (Tomer & Huber, 2009; Vanderpump, 2011). Niveltulehduksista erityisesti reumalla on todettu olevan selvä autoimmuunipohja, mutta myös

muut krooniset ja tulehdukselliset niveltulehdukset voivat johtua autoreaktiivisuudesta (Wegner ym., 2010; Winfield, 1989). Muun muassa nivelrikossa on havaittu autoimmunitettä tietyille proteiineille, ja myös infektion aiheuttamissa reaktiivisissa niveltulehduksissa geneettinen alttius on hyvin oleellinen (Selmi & Gershwin, 2014; Singh, Aggarwal & Misra, 2007; Xiang ym., 2004). Reumaa sairastavilla on heikentyneen immuunitoiminnan johdosta myös suurempi riski septiselle eli bakteeriperäiselle niveltulehduksille (Favero, Schiavon, Riato, Carraro & Punzi, 2008).

1.3 Ahdistuneisuushäiriöiden yhteys autoimmuunisairauksiin

Yleisesti ottaen ahdistuneisuushäiriöiden on todettu olevan yhteydessä useisiin sairauksiin kuten autoimmuunisairauksiin, suolistosairauksiin ja verisuonisairauksiin senkin jälkeen, kun muut komorbidit häiriöt on kontrolloitu (Sareen ym., 2005). Henkilöillä, joilla on mikä tahansa ahdistuneisuushäiriö, näyttäisi olevan myös noin kaksi kertaa todennäköisemmin autoimmuunisairaus (Sareen ym., 2005). Lisäksi ahdistuneisuushäiriöt on yhdistetty autoimmuunipohjaisiin kilpirauhasentulehduksiin (Carta ym., 2004; Siegmann ym., 2018). Henkilöillä, joilla on autoimmuunipohjainen kilpirauhasentulehdus tai kilpirauhasen vajaatoiminta, on myös noin kaksinkertainen riski ahdistusoireilulle (Siegmann ym., 2018). Toistaiseksi ahdistuneisuushäiriöiden ja autoimmuunisairauksien yhteyttä on tutkittu lähinnä poikkileikkausasetelmilla, joten yhteyden kausaalisuhde on kuitenkin epäselvä (Sareen ym., 2005; Siegmann ym., 2018).

Yksittäisten ahdistuneisuushäiriöiden tutkimus on keskittynyt pitkälti trauma- ja stressiperäisiin häiriöihin (Song ym., 2018). Erityisesti posttraumaattisen ja akuutin stressireaktion on havaittu lisäävän riskiä autoimmuunisairauksille (Sareen ym., 2005; Song ym., 2018). Henkilöt, joilla on minkä tahansa stressiperäisen häiriön diagnoosi, on myös noin kaksinkertainen riski sairastua autoimmuunisairauteen (Song ym., 2018). Yhteys näyttää korostuvan erityisesti nuorilla diagnoosin saaneilla (Song ym., 2018). Eräässä retrospektiivisessä tutkimuksessa havaittiin, että lapsuuden kumulatiivisen stressin määrä on yhteydessä autoimmuunisairauksiin, kun lapsuuden stressitekijöiksi luettiin vanhempien ero, perheen päihteiden väärinkäyttö ja mielenterveysongelmat, lapsuuden fyysinen, emotionaalinen ja seksuaalinen hyväksikäyttö tai perheväkivallan todistaminen (Dube ym., 2009). Mitä enemmän lapsuudessa on koettu kumulatiivista stressiä, sitä korkeampi todennäköisyys henkilöllä on joutua sairaalahoitoon autoimmuunisairauden takia aikuisuudessa

(Dube ym., 2009).

Yleistyneen ahdistuneisuushäiriön osalta tutkimus on ollut vähäisempää kuin trauma- ja stressiperäisten häiriöiden, vaikka myös yleistynyt ahdistuneisuus aiheuttaa kroonista psykologista stressiä (Tyrer & Baldwin, 2006). Vähäisetkin tutkimustulokset yleistyneen ahdistuneisuuden osalta ovat olleet jokseenkin ristiriitaisia. Joissakin tutkimuksissa esimerkiksi posttraumaattinen stressireaktio ja sosiaalinen fobia ovat olleet voimakkaammin yhteydessä autoimmuunisairauksiin kuin yleistynyt ahdistuneisuushäiriö (Sareen ym., 2005). Toisaalta yleistynyt ahdistuneisuushäiriö näyttäisi olevan yhteydessä ainakin joihinkin autoimmuunisairauksiin kuten kilpirauhasen sairauksiin. Muun muassa Carta ja kollegat havaitsivat yhteyden yleistyneen ahdistuneisuushäiriön ja autoimmuunipohjaisen kilpirauhastulehduksen välillä (Carta ym., 2004; Carta ym., 2005). Henkilöillä, joilla oli yleistynyt ahdistuneisuushäiriö, oli myös noin neljä kertaa todennäköisemmin kohonneet kilpirauhasen vasta-aine arvot (Carta ym., 2005). Tulokset ovat kuitenkin hyvin alustavia ja tarvitsisivat tuekseen replikointia suuremmilla otoksilla.

Toistaiseksi on epäselvää, mikä selittää ahdistuneisuushäiriöiden ja autoimmuunisairauksien yhteyttä. On mahdollista, että ahdistuneisuushäiriöt ja autoimmuunisairaudet jakavat yhteisiä geneettisiä riskitekijöitä. Esimerkiksi skitsofrenialla on todettu olevan voimakas geneettinen tausta, ja se on yhdistetty samoihin geeneihin, joilla on tärkeä rooli immuunijärjestelmän toiminnassa (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014). Uudemmissa tutkimuksissa myös ahdistuneisuushäiriöt on yhdistetty samoihin geneettisiin tekijöihin kuin skitsofrenia ja kaksisuuntainen mielialahäiriö sekä tekijöihin, jotka liittyvät hormonien säätelyyn (Levey ym., 2020). Toisaalta yhteyden taustalla voi olla myös psykologisia tekijöitä.

Yleistyneeseen ahdistuneisuushäiriöön liittyy usein psykosomaattisia oireita, ja myös kroonisen sairauden puhkeaminen voi lisätä psyykkistä kuormitusta ja oireilua (Katon, Lin & Kroenke, 2007; Löwe ym., 2008). Psyykkinen oireilu ja autoimmuunisairaus voivat toimia siis toisiaan ylläpitävinä tekijöinä.

Myös tieto psykologisen stressin vaikutuksista immuunijärjestelmän toimintaan on kasvanut huomattavasti viimeisten vuosikymmenien aikana, ja se voi myös osaltaan selittää yhteyttä (Glaser & Kiecolt-Glaser, 2005; Irwin & Cole, 2011; Segerstrom & Miller, 2004). Vaikka tarkkoja biologisia mekanismeja ei tunneta, immuunijärjestelmän on todettu olevan yhteydessä kehon muiden järjestelmien, erityisesti hermostollisen ja hormonaalisen järjestelmän kanssa (Glaser & Kiecolt-Glaser, 2005; Irwin & Cole, 2011; Segerstrom & Miller, 2004). Ympäristön

tapahtumat, mihin neuroendokriiniset järjestelmät reagoivat, voivat saada aikaan muutoksia myös immuunijärjestelmän toiminnassa (Glaser & Kiecolt-Glaser, 2005, Irwin & Cole, 2011; Segerstrom & Miller, 2004). Jo ajallisesti rajoitettujen ja akuuttien stressitekijöiden on todettu vaikuttavan immuunijärjestelmän säätelyyn, mutta erityisesti krooniset stressitekijät näyttävät liittyvän immuunijärjestelmän haitallisiin muutoksiin ja immuunijärjestelmän sopeutumiskyvyn vähenemiseen (Segerstrom & Miller, 2004).

1.4 Tutkimuskysymykset

Aikaisemmissa tutkimuksissa on havaittu selkeä yhteys ahdistuneisuushäiriöiden ja autoimmuunisairauksien välillä. Toistaiseksi ahdistuneisuushäiriöiden ja autoimmuunisairauksien yhteyttä on tutkittu kuitenkin lähinnä poikkileikkausasetelmilla, ja syy-seuraussuhteiden varmistaminen vaatisi pitkittäistutkimusta ja yhteyden molemmin suuntaista tarkastelua. Lisäksi yksittäisten ahdistuneisuushäiriöiden tutkimus on keskittynyt pääasiassa trauma- ja stressiperäisiin häiriöihin, ja yleistyneen ahdistuneisuushäiriön osalta tutkimus on ollut vähäisempää ja tulokset ovat olleet ristiriitaisia. Myös yleistynyt ahdistuneisuushäiriö aiheuttaa pitkittynyttä psykologista stressiä, joka puolestaan voi vaikuttaa kehon neuroendokriinisiin ja immunologisiin järjestelmiin. On siis perusteltua tarkastella myös yleistyneen ahdistuneisuushäiriön yhteyttä autoimmuunisairauksiin. Tutkimalla yksittäisten mielenterveyshäiriöiden ja autoimmuunisairauksien yhteyksiä, voidaan lisätä tietoa siitä, liittyykö yhteys yleiseen psyykkiseen oireiluun vai spesifeihin häiriöihin.

Tämän tutkielman tarkoituksena on tarkastella yleistyneen ahdistuneisuushäiriön ja autoimmuunisairauksien kaksisuuntaista yhteyttä yhdysvaltalaisessa pitkittäisaineistossa. Autoimmuunisairauksien osalta tarkastelun kohteena ovat puhtaiden autoimmuunisairauksien ja lupuksen lisäksi autoimmuunipohjaiset kilpirauhasentulehdukset sekä niveltulehdukset. Lisäksi tarkastellaan, selittävätkö tietyt demografiset tekijät tai terveyskäyttäytyminen tätä yhteyttä. Tutkimuskysymykset ovat:

1. Lisääkö yleistynyt ahdistuneisuushäiriö riskiä autoimmuunisairaudelle?
2. Lisääkö autoimmuunisairaus riskiä yleistyneelle ahdistuneisuushäiriölle?
3. Selittävätkö sukupuoli, ikä, koulutus, työllisyys, siviilisääty, painoindeksi tai tupakointi yhteyttä?

2 Menetelmät

2.1 Tutkimusaineisto

Tässä tutkimuksessa käytettiin Yhdysvaltojen kansallista MIDUS pitkittäistutkimuksen aineistoa (The National Survey of Midlife Development in the United States), jonka on rahoittanut Yhdysvaltain *John D. & Catherine T. MacArthur Foundation Research Network* ja *National Institute on Aging*. Alkuperäisessä tutkimuksessa on kartoitettu kattavasti useita sosiaalisia, psykologisia, behavioraalisia, biologisia ja neurologisia tekijöitä, sekä niiden yhteyttä terveyteen ja hyvinvointiin. Aineiston ikäjakama on varhaisaikuisuudesta keski-ikään ja vanhuuteen. Sittenmin MIDUS aineistoa on käytetty useissa sadoissa jatkotutkimuksissa. Tarkempi kuvaus MIDUS tutkimuksen aineistosta ja kulusta löytyy muualta (Radler & Ryff, 2010; Ryff & Kessler, 2004).

Ennen varsinaista tutkimusta suoritettiin huolellinen pilottitutkimus, jossa kehitettiin isojen ryhmien arviointiin soveltuvia menetelmiä. Ensimmäisen kerran aineiston keruu suoritettiin vuosina 1995-1996 (MIDUS1). Tiedonkeruu tapahtui noin 30 minuuttia kestävästä puhelinhaastattelusta ja kahden kyselylomakkeen avulla, joiden kummankin pituus oli noin 50 sivua. Puhelinhaastattelussa ja kyselylomakkeissa oli useita fyysisistä ja psyykkistä terveyttä, elämäntapoja ja elinolosuhteita, työtä ja ihmissuhteita, lapsuuden kokemuksia ja tulevaisuuden toiveita kartoittavia kysymyksiä, joihin tutkittavat vastasivat itsearviointina. Vuosina 2004-2006 tutkimusta jatkettiin (MIDUS2) rahoituksen uusimisen myötä. Jokaiseen alkuperäiseen vastaajaan pyrittiin saamaan yhteys, ja tavoitetut henkilöt otettiin mukaan toiselle tutkimuskerralle. Koehenkilöille teetettiin samat puhelinhaastattelut ja kyselylomakkeet kuin tutkimuksen ensimmäisessä vaiheessa. Lisäksi kyselyihin oli lisätty uusia kognitiivisia, neurologisia ja biologisia arviointialueita. Vuodesta 2011 eteenpäin tutkimusta jatkettiin edelleen kahdella rinnakkaisella tutkimuksella (MIDUS3 ja MIDUS Refresher), mutta näiden tutkimuskertojen tuloksia ei ole käytetty tässä tutkimuksessa.

2.2 Tutkittavat

MIDUS1 tutkimukseen valittiin yhteensä 7108 henkilöä, joiden tuli olla englantia puhuvia 25–74-vuotiaita Yhdysvaltain kansalaisia. Otos koostui ensisijaisista vastaajista sekä heidän sisaruksistaan ja kaksoissisaruksistaan. Tässä tutkimuksessa on käytetty kuitenkin ainoastaan ensisijaisten vastaajien (n=4244) tuloksia MIDUS1 ja MIDUS2 tutkimuskerroilta. Ensisijaiset koehenkilöt valittiin pääosin satunnaisvalinnalla (n=3487), mutta osa heistä myös rajatusti Yhdysvaltain

metropolialueilta (n=757). Miehiä aineistossa oli 2155 (50.8 %) ja naisia 2089 (49.2 %). Ensimmäisen tutkimuskerran aikana tutkittavat olivat iältään keskiarvolta 46-vuotiaita. MIDUS2 tutkimuskerralla alkuperäisistä ensisijaisista vastaajista tavoitettiin 2746 (64.7 %).

2.3 Muuttujat ja arviointimenetelmät

MIDUS tutkimuksessa on kartoitettu useita demografisia ja elämäntapoihin liittyviä tekijöitä, joista tässä tutkimuksessa tarkastelun kohteena olivat MIDUS1 tutkimuskerran sukupuoli, ikä, koulutus, työllisyys, siviilisääty, painoindeksi ja tupakointi. Kysymyksiin vastattiin luokitteluasteikolla, mutta muuttujat muutettiin numeeriseen muotoon tilastollisia analyysejä varten. Tähän tutkimukseen mukaan otetuista muuttujista sukupuolta (0=mies, 1=nainen), tämänhetkistä työssäkäyntiä (0=ei, 1=kyllä), avio/avoliitossa olemista (0=ei, 1=kyllä) ja säännöllistä tupakointia (0=ei, 1=kyllä) oli mitattu kaksiporaisella asteikolla. Muuttujista koulutusta oli mitattu neliporaisella asteikolla (1=peruskoulu tai lukio kesken, 2=peruskoulu tai lukiotutkinto, 3=korkeakoulu kesken, 4=korkeakoulu tutkinto). Tutkittavien ikä vuosina kartoitettiin puhelinhaastattelun yhteydessä ja painoindeksi laskettiin tutkittavien pituuden ja painon mukaan.

Mielenterveysoireilua on arvioitu MIDUS tutkimuksessa CIDI-SF-haastattelurungolla (Composite International Diagnostic Interview Short Form), joka on lyhytversio maailman terveysjärjestön alkuperäistä diagnostisesta CIDI-haastattelurungosta (Composite International Diagnostic Interview; Kessler, Andrews, Mroczek, Ustun & Wittchen, 1998). Menetelmä on kehitetty DSM-III-R häiriöiden diagnoosien seulontaan, ja se on osoittautunut varsin validiksi diagnostiseksi menetelmäksi tähän tarkoitukseen (Kessler ym., 1998). MIDUS tutkimukseen sisällytettiin CIDI-SF-haastattelurungon diagnooseista vakava masennus, paniikkihäiriö, yleistynyt ahdistuneisuushäiriö sekä päihdehäiriöt. Tässä tutkimuksessa tarkastelun kohteena oli näistä ainoastaan yleistynyt ahdistuneisuushäiriö MIDUS1 ja MIDUS2 tutkimuskerroilla. CIDI-SF:n haastattelukysymyksien perusteella tutkittavat saivat ahdistusoireilua kuvaavan pistemäärän, joka vaihteli yleistyneen ahdistuneisuushäiriön osalta välillä 0-10. Oireilu nähtiin kliinisesti merkitsevä, jos henkilö sai 3 pistettä tai enemmän. Tässä tutkimuksessa käytettiin aineiston binääristä muuttujaa, joka sai arvon 0 (häiriö) tai 1 (ei häiriötä) sen mukaan ylittikö pistemäärä kliinisen rajan.

Fyysisen terveydentilan arvioimiseksi tutkittaville esitettiin kysymyksiä eri sairauksien koetuista ja hoidetuista oireista. Tässä tutkimuksessa tarkasteluun otettiin kysymykset, jotka koskivat lupusta/autoimmuunisairautta, kilpirauhasentulehdusta tai niveltulehdusta MIDUS1 ja MIDUS2 tutkimuskerroilla. Lupusta/autoimmuunisairautta sekä kilpirauhasentulehdusta tutkittiin kysymällä, oliko henkilö kokenut tai hoitanut kyseisen sairauden oireita viimeisen 12 kuukauden aikana. Niveltulehduksia tutkittiin kysymällä, oliko henkilö käyttänyt reseptilääkitystä kyseiseen sairauteen viimeisen 30 päivän aikana. Jokaiseen kolmeen kysymykseen vastattiin kaksiporaisella asteikolla (0=ei, 1=kyllä). Tutkittavien vastauksien perusteella muodostettiin uusi yhteinen autoimmuunisairauksia kuvaava muuttuja MIDUS1 ja MIDUS2 tutkimuskerroille erikseen. Uusi yhteinen autoimmuunisairauksia kuvaava muuttuja sai arvon 0 (ei mitään kyseisistä sairauksista) tai 1 (ainakin yksi sairauksista).

2.4 Tilastolliset analyysit

Tilastolliset analyysit suoritettiin keväällä 2021 käyttäen apuna SPSS-ohjelmiston versiota 27.0.1.0. Yleistyneen ahdistuneisuushäiriön yhteyttä autoimmuunisairauksiin tarkasteltiin logistisen regressioanalyysin avulla kahta regressiomallia käyttäen. Ensimmäisessä regressiomallissa oli huomioitu sukupuolen ja iän lisäksi demografiset tekijät (koulutus, työllisyys ja siviilisääty) ja toisessa mallissa terveyskäyttäytyminen (painoindeksi ja tupakointi). Ensin tarkasteltiin yleistyneen ahdistuneisuushäiriön ja autoimmuunisairauksien yhteyttä poikkileikkausasetelmalla MIDUS1 tutkimuskerralla lähtötilanteen selvittämiseksi. Toiseksi tarkasteltiin MIDUS1 tutkimuskerran yleistyneen ahdistuneisuushäiriön yhteyttä MIDUS2 tutkimuskerran autoimmuunisairauksiin. Analyyseihin otettiin mukaan koehenkilöistä ainoastaan ne henkilöt, joilla ei vielä MIDUS1 tutkimuskerralla esiintynyt autoimmuunisairautta. Lopuksi tarkasteltiin MIDUS1 tutkimuskerran autoimmuunisairauksien yhteyttä MIDUS2 tutkimuskerran yleistyneeseen ahdistuneisuushäiriöön. Tässä analyyseihin otettiin mukaan koehenkilöistä ainoastaan ne henkilöt, joilla ei vielä MIDUS1 tutkimuksessa esiintynyt yleistynyttä ahdistuneisuushäiriötä. Henkilöt, joilla esiintyi puuttuvia arvoja tarkastelun kohteena olevien muuttujien osalta, jätettiin pois analyyseistä.

2.5 Katoanalyysi

MIDUS1 tutkimuskerralla kaikilta 4244 tutkittavalta (100 %) ja MIDUS2 tutkimuskerralla kaikilta tavoitetuilta 2746 tutkittavalta (64.7 %) oli saatu kerättyä tiedot yleistyneen ahdistuneisuushäiriön osalta. Sen sijaan fyysistä terveyttä koskeviin kysymyksiin vastanneiden osuus oli jo MIDUS1 tutkimuskerralla pienempi, sillä 552 tutkittavalle ei ollut esitetty terveyttä koskevia kysymyksiä ja osa tutkittavista oli jättänyt vastaamatta kysymyksiin. MIDUS1 tutkimuskerralla tarkastelun kohteena oleviin fyysistä terveyttä koskeviin kysymyksiin (lupus/autoimmuunisairaus, kilpirauhasentulehdus tai niveltulehdus) oli vastannut 3642 henkilöä (85.8 %) ja MIDUS2 tutkimuskerralla ainoastaan 1770 henkilöä (41.7 %). Tästä syystä ennen varsinaisia analyysejä haluttiin tarkastella tutkimuksesta poisjäännin ja vastaamattomuuden systemaattisuutta. Tarkastelun kohteena olevien muuttujien yhteyttä tutkimuksesta poisjääntiin ja terveyttä koskevissa kysymyksissä vastaamattomuuteen tarkasteltiin χ^2 -riippumattomuustestin sekä logistisen regression avulla. Vastaamattomuutta sekä poisjääntiä mittaamaan muodostettiin uusi muuttuja, joka sai arvon 0 (poisjäänti/vastaamattomuus) tai 1 (osallistunut/vastannut) sen mukaan, oliko koehenkilö vastannut MIDUS2 tutkimuskerran terveyttä koskeviin kysymyksiin. Henkilöt, jotka eivät olleet vastanneet edes MIDUS1 tutkimuskerralla terveyttä koskeviin kysymyksiin, jätettiin pois analyyseistä.

Regressiomallit olivat tilastollisesti merkitseviä ($p < 0.001$), mutta tarkastelun kohteena olevat muuttujat yleistynyt ahdistuneisuushäiriö tai autoimmuunisairaudet eivät olleet yhteydessä poisjääntiin. Muista muuttujista sukupuoli, koulutus, siviilisäätö sekä tupakointi olivat yhteydessä poisjäännin todennäköisyyteen, kun taas ikä, työllisyys ja painoindeksi eivät.

Miehet jättäytyivät naisia hieman todennäköisemmin pois toiselta tutkimuskerralta ($p < 0.001$). Miehiä oli mukana 50.8 prosenttia ensimmäisellä tutkimuskerralla, mutta vain 46.7 prosenttia toisella. Koulutuksen kasvaessa poisjäämisen todennäköisyys pieneni ($p < 0.001$). Matalasti kouluttautuneet olivat lähtökohtaisesti aliedustettuna, mutta heidän osuutensa tippui edelleen toisella tutkimuskerralla 9.9 prosentista 5.6 prosenttiin. Sen sijaan korkeasti koulutettujen osuus kasvoi 31.4 prosentista 37.8 prosenttiin. Henkilöt, jotka olivat avio/avoliitossa jättäytyivät pois epätodennäköisemmin kuin henkilöt, jotka eivät olleet ($p < 0.001$), ja heidän osuutensa kasvoi 66.6 prosentista 69.7 prosenttiin toisella tutkimuskerralla. Myös säännöllinen tupakointi lisäsi poisjäämisen todennäköisyyttä ($p < 0.001$). Alkuperäisestä 23.7 prosentista tupakoivia henkilöitä vain 19.8 prosenttia osallistui toiselle tutkimuskerralle.

3 Tulokset

3.1 Aineiston kuvailevat tunnusluvut

Taulukossa 2 on esitetty aineiston kuvailevat tunnusluvut. Luokitteluasteikollisten muuttujien osalta on esitetty luokkien frekvenssit ja prosenttiosuudet, kun taas jatkuvien muuttujien osalta keskiarvot sekä keskihajonnat. Lisäksi taulukossa on esitetty kysymyksiin vastanneiden koehenkilöiden lukumäärät sekä prosenttiosuudet kaikista koehenkilöistä. Yleistynyttä ahdistuneisuushäiriötä esiintyi koehenkilöistä noin 2-3 prosentilla sekä MIDUS1 että MIDUS2 tutkimuskerralla. Autoimmuunisairauksia, kilpirauhasentulehduksia tai niveltulehduksia esiintyi koehenkilöistä noin 13 prosentilla MIDUS1 tutkimuskerralla ja jopa 26 prosentilla MIDUS2 tutkimuskerralla. Tutkimuksessa korkeakoulutetut olivat hieman yliedustettuna ja kaksi kolmasosaa koehenkilöistä olivat myös avio- tai avoliitossa. Varsin suuri osuus koehenkilöistä ei ollut palkkatöissä, mutta osa heistä oli vielä opiskelijoita tai jo eläkeläisiä. Koehenkilöiden painoindeksin keskiarvo vastasi lievää ylipainoa. Lähes kaikkien taustamuuttujien osalta tiedot oli saatu kerättyä kaikilta vastaajilta. Ainoastaan painoindeksin osalta tiedot oli saatu kerättyä vain noin 80 prosentilta vastaajista.

Taulukko 2. Aineiston kuvailevat tunnusluvut.

Muuttuja	f (%)	ka (kh)	n (%)
Sukupuoli			
Miehet	2155 (50.8 %)		4244 (100.0 %)
Naiset	2089 (49.2 %)		
Ikä			
Ikä vuosina		46.42 (13.36)	4236 (99.8 %)
Koulutus			
Peruskoulu/lukio kesken	419 (9.9 %)		4242 (99.9 %)
Peruskoulu/lukio tutkinto	1202 (28.3 %)		
Korkeakoulu kesken	1288 (30.4 %)		
Korkeakoulu tutkinto	1333 (31.4 %)		
Työllisyys			
Ei tee palkkatöitä	1648 (38.8 %)		4243 (99.9 %)
On palkkatöissä	2595 (61.2 %)		
Siviilisääty			
Ei ole avio/avoliitossa	1418 (33.4 %)		4244 (100.0 %)
On avio/avoliitossa	2826 (66.6 %)		
Painoindeksi			
Body mass index (BMI)		26.72 (5.38)	3508 (82.7 %)

Tupakointi		
Ei tupakoi säännöllisesti	3237 (76.3 %)	4243 (99.9 %)
Tupakoi säännöllisesti	1006 (23.7 %)	
Ahdistuneisuushäiriö (MIDUS1)		
Ei häiriötä	4119 (97.1 %)	4244 (100.0 %)
Yleistynyt ahdistuneisuushäiriö	125 (2.9 %)	
Ahdistuneisuushäiriö (MIDUS2)		
Ei häiriötä	2681 (97.6 %)	2746 (64.7 %)
Yleistynyt ahdistuneisuushäiriö	65 (2.4 %)	
Autoimmuunisairaus (MIDUS1)		
Ei mitään sairauksista	3178 (87.3 %)	3642 (85.8 %)
Jokin autoimmuunisairaus	464 (12.7 %)	
Autoimmuunisairaus (MIDUS2)		
Ei mitään sairauksista	1308 (73.9 %)	1770 (41.7 %)
Jokin autoimmuunisairaus	462 (26.1 %)	

f (%) = luokkafrekvenssi ja suhteellinen frekvenssi

ka (kh) = jatkuvan muuttujan keskiarvo ja keskihajonta

n (%) = kysymykseen vastanneiden lukumäärä ja prosenttiosuus

3.2 Yleistyneen ahdistuneisuushäiriön yhteys autoimmuunisairauksiin

Taulukossa 3 on esitetty MIDUS1 poikkileikkausasetelman mallikohtaiset riskisuhteet, luottamusvälit sekä p-arvot. Analyyseissä oli mukana 3459 henkilöä. Molemmat logistista regressiomalleista olivat tilastollisesti merkitseviä ($p < 0.001$), mutta mallien pseudoselitysarvot olivat varsin pieniä (Nagelkerke $R^2 = 0.16-0.18$). Yleistynyt ahdistuneisuushäiriö oli yhteydessä autoimmuunisairauksiin molemmissa malleissa, eikä riskisuhteissa ollut huomattavaa eroa mallien välillä. Henkilöillä, joilla oli yleistynyt ahdistuneisuushäiriö, oli yli kaksi kertaa todennäköisemmin autoimmuunisairaus verrattuna henkilöihin, joilla ei ollut yleistynyttä ahdistuneisuushäiriötä (malli 1 OR=2.19, 95 % Lv=1.29-3.70; malli 2 OR=2.30, 95 % Lv=1.35-3.93). Myös sukupuoli ja ikä olivat yhteydessä autoimmuunisairauksiin molemmissa malleissa. Naisilla oli yli kaksi kertaa todennäköisemmin autoimmuunisairaus miehiin verrattuna (malli 1 OR=2.49, 95 % Lv=1.98-3.13; malli 2 OR=2.63, 95 % Lv=2.10-3.29) ja todennäköisyys autoimmuunisairaudelle kasvoi iän myötä (malli 1 OR=1.06, 95 % Lv=1.05-1.07; malli 2 OR=1.06, 95 % Lv=1.05-1.07). Todennäköisyys autoimmuunisairaudelle näytti pienenevän koulutustason kastaessa, mutta vain ylin koulutusryhmä erosi matalimmasta (OR=0.60, 95 % Lv=0.41-0.86). Lisäksi korkeampi painoindeksi (OR=1.06, 95 % Lv=1.04-1.08) ja säännöllinen tupakointi (OR=1.31, 95 % Lv=1.01-1.69) lisäsivät hieman

autoimmuunisairauden todennäköisyyttä. Työllisyys ja siviilisääty eivät olleet yhteydessä sairastumisen todennäköisyyteen.

Taulukko 3. Yleistyneen ahdistuneisuushäiriön yhteys autoimmuunisairauksiin (MIDUS1).

Muuttuja	Malli 1		Malli 2	
	OR	95 % Lv	OR	95 % Lv
Ahdistuneisuushäiriö	**2.19	1.29-3.70	**2.30	1.35-3.93
Sukupuoli				
Mies	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Nainen	***2.49	1.98-3.13	***2.63	2.10-3.29
Ikä	***1.06	1.05-1.07	***1.06	1.05-1.07
Koulutus				
Peruskoulu/lukio kesken	Ref.	Ref.		
Peruskoulu/lukiotutkinto	0.82	0.58-1.16		
Korkeakoulu kesken	0.71	0.50-1.02		
Korkeakoulututkinto	**0.60	0.41-0.86		
Töissä	0.84	0.66-1.06		
Avio/avoliitossa	0.98	0.78-1.23		
Painoindeksi			***1.06	1.04-1.08
Tupakoi			*1.31	1.01-1.69

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

OR = odds ratio, riskisuhde

Lv = luottamusväli

Ref. = referenssiluokka

Taulukossa 4 on esitetty MIDUS1 ja MIDUS2 tutkimuskertojen välisen pitkittäisasetelman mallikohtaiset riskisuhteet, luottamusvälit sekä p-arvot. Analyyseissä oli mukana 1417 henkilöä. Molemmat logistista regressiomalleista olivat tilastollisesti merkitseviä ($p < 0.001$), mutta mallien pseudoselitysarvot olivat varsin pieniä (Nagelkerke $R^2 = 0.15-0.17$). Yleistynyt ahdistuneisuushäiriö oli yhteydessä suurempaan riskiin sairastua autoimmuunisairauteen molemmissa malleissa, eikä riskisuhteissa ollut huomattavaa eroa mallien välillä. Henkilöillä, joilla oli yleistynyt ahdistuneisuushäiriö MIDUS1 tutkimuskerralla, oli yli kaksinkertainen riski autoimmuunisairauden ilmaantumiselle MIDUS2 tutkimuskerralla verrattuna henkilöihin, joilla ei ollut yleistynyttä ahdistuneisuushäiriötä (malli 1 OR=2.66, 95 % Lv=1.26-5.59; malli 2 OR=2.91, 95 % Lv=1.36-6.22). Samat demografiset ja terveyskäyttäytymiseen liittyvät tekijät olivat yhteydessä autoimmuunisairauden ilmaantumiseen kuin poikkileikkaustarkastelussa. Ainoastaan tupakoinnin yhteys autoimmuunisairauksiin ei ollut enää pitkittäistarkastelussa tilastollisesti merkitsevää.

Taulukko 4. Yleistyneen ahdistuneisuushäiriön (MIDUS1) yhteys autoimmuunisairauksiin (MIDUS2).

Muuttuja	Malli 1		Malli 2	
	OR	95 % Lv	OR	95 % Lv
Ahdistuneisuushäiriö	**2.66	1.26-5.59	**2.91	1.36-6.22
Sukupuoli				
Mies	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Nainen	***2.22	1.63-3.01	***2.64	1.95-3.56
Ikä	***1.05	1.04-1.06	***1.05	1.04-1.07
Koulutus				
Peruskoulu/lukio kesken	Ref.	Ref.		
Peruskoulu/lukiotutkinto	0.86	0.47-1.59		
Korkeakoulu kesken	0.63	0.34-1.18		
Korkeakoulututkinto	**0.39	0.21-0.74		
Töissä	0.97	0.71-1.32		
Avio/avoliitossa	1.05	0.76-1.45		
Painoindeksi			***1.09	1.06-1.11
Tupakoi			1.03	0.71-1.51

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

OR = odds ratio, riskisuhde

Lv = luottamusväli

Ref. = referenssiluokka

3.3 Autoimmuunisairauksien yhteys yleistyneeseen ahdistuneisuushäiriöön

Taulukossa 5 on esitetty MIDUS1 poikkileikkausasetelman mallikohtaiset riskisuhteet, luottamusvälit sekä p-arvot. Analyyseissä oli mukana 3459 henkilöä. Molemmat logistista regressiomalleista olivat tilastollisesti merkitseviä ($p < 0.001$), mutta mallien pseudoselitysarvot olivat varsin pieniä (Nagelkerke $R^2 = 0.08-0.09$). Autoimmuunisairaudet olivat yhteydessä yleistyneeseen ahdistuneisuushäiriöön molemmissa malleissa, eikä riskisuhteissa ollut huomattavaa eroa mallien välillä. Henkilöillä, joilla oli autoimmuunisairaus, oli noin kaksi kertaa todennäköisemmin yleistynyt ahdistuneisuushäiriö verrattuna henkilöihin, joilla ei ollut autoimmuunisairautta (malli 1 OR=2.17, 95 % Lv=1.26-3.74; malli 2 OR=2.23, 95 % Lv=1.30-3.82). Naisilla oli noin kaksi kertaa todennäköisemmin yleistynyt ahdistuneisuushäiriö miehiin verrattuna (malli 1 OR=1.91, 95 % Lv=1.23-2.97; malli 2 OR=2.18, 95 % Lv=1.40-3.38). Sen sijaan iän myötä todennäköisyys yleistyneelle ahdistuneisuudelle näytti pienenevän (malli 1 OR=0.95, 95 % Lv=0.94-0.97; malli 2 OR=0.97, 95 % Lv=0.95-0.98). Todennäköisyys yleistyneelle ahdistuneisuushäiriölle pieneni koulutustason kasvaessa, ja kaikki koulutusryhmät

erosivat matalimmasta (Peruskoulu/lukiotutkinto OR=0.45, 95 % Lv=0.24-0.83; Korkeakoulu kesken OR=0.45, 95 % Lv=0.25-0.83; Korkeakoulututkinto OR=0.22, 95 % Lv=0.11-0.44). Avio/avoliitossa olevilla oli pienempi riski yleistyneelle ahdistuneisuushäiriölle verrattuna henkilöihin, jotka eivät olleet avio/avoliitossa (OR=0.63, 95 % Lv=0.42-0.95). Myös säännöllinen tupakointi liittyi korkeampaan todennäköisyyteen yleistyneelle ahdistuneisuushäiriölle (OR=2.73, 95 % Lv=1.81-4.12). Työllisyys ja painoindeksi eivät olleet yhteydessä yleistyneeseen ahdistuneisuushäiriöön.

Taulukko 5. Autoimmuunisairauksien yhteys yleistyneeseen ahdistuneisuushäiriöön (MIDUS1).

Muuttuja	Malli 1		Malli 2	
	OR	95 % Lv	OR	95 % Lv
Autoimmuunisairaus	**2.17	1.26-3.74	**2.23	1.30-3.82
Sukupuoli				
Mies	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Nainen	**1.91	1.23-2.97	***2.18	1.40-3.38
Ikä	***0.95	0.94-0.97	***0.97	0.95-0.98
Koulutus				
Peruskoulu/lukio kesken	Ref.	Ref.		
Peruskoulu/lukiotutkinto	*0.45	0.24-0.83		
Korkeakoulu kesken	*0.45	0.25-0.83		
Korkeakoulututkinto	***0.22	0.11-0.44		
Töissä	0.68	0.44-1.04		
Avio/Avoliitossa	*0.63	0.42-0.95		
Painoindeksi			1.01	0.97-1.04
Tupakoi			***2.73	1.81-4.12

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

OR = odds ratio, riskisuhde

Lv = luottamusväli

Ref. = referenssiluokka

Taulukossa 6 on esitetty MIDUS1 ja MIDUS2 tutkimuskertojen välisen pitkittäisasetelman mallikohtaiset riskisuhteet, luottamusvälit sekä p-arvot. Analyysissä oli mukana 2344 henkilöä. Molemmat logistista regressiomalleista olivat tilastollisesti merkitseviä ($p < 0.001$), vaikka mallien pseudoselitysarvot olivat pieniä (Nagelkerke $R^2 = 0.13-0.16$). Autoimmuunisairaudet olivat yhteydessä suurempaan yleistyneen ahdistuneisuushäiriön riskiin molemmissa malleissa, eikä riskisuhteissa ollut huomattavaa eroa regressiomallien välillä. Henkilöt, joilla oli autoimmuunisairaus MIDUS1 tutkimuskerralla, oli noin kolme kertaa todennäköisemmin

ilmaantunut yleistynyt ahdistuneisuushäiriö MIDUS2 tutkimuskerralla verrattuna henkilöihin, joilla ei ollut autoimmuunisairautta (malli 1 OR=3.16, 95 % Lv=1.28-7.79; malli 2 OR=2.93, 95 % Lv=1.21-7.10). Demografisten ja terveyskäyttäytymiseen liittyvien tekijöiden osalta ainoastaan sukupuoli, ikä ja koulutus olivat yhteydessä yleistyneen ahdistuneisuushäiriön ilmaantumiseen pitkittäistarkastelussa. Sen sijaan siviilisäädyn ja tupakoinnin yhteys yleistyneeseen ahdistuneisuushäiriöön ei ollut enää pitkittäistarkastelussa tilastollisesti merkitsevä.

Taulukko 6. Autoimmuunisairauksien (MIDUS1) yhteys yleistyneeseen ahdistuneisuushäiriöön (MIDUS2).

Muuttuja	Malli 1		Malli 2	
	OR	95 % Lv	OR	95 % Lv
Autoimmuunisairaus	*3.16	1.28-7.79	*2.93	1.21-7.10
Sukupuoli				
Mies	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Nainen	**3.00	1.62-9.84	***4.53	1.85-11.09
Ikä	***0.92	0.89-0.96	***0.93	0.90-0.96
Koulutus				
Peruskoulu/lukio kesken	Ref.	Ref.		
Peruskoulu/lukiotutkinto	0.75	0.24-2.39		
Korkeakoulu kesken	0.37	0.11-1.26		
Korkeakoulututkinto	**0.15	0.04-0.60		
Töissä	1.05	0.50-2.23		
Avio/Avoliitossa	0.66	0.32-1.35		
Painoindeksi			1.04	0.99-1.10
Tupakoi			1.64	0.78-3.42

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

OR = odds ratio, riskisuhde

Lv = luottamusväli

Ref. = referenssiluokka

4 Pohdinta

4.1 Yhteenvedo

Tässä tutkielmassa tarkasteltiin yleistyneen ahdistuneisuushäiriön ja autoimmuunipohjaisten sairauksien välisiä yhteyksiä kansallisessa yhdysvaltalaisessa pitkittäisaineistossa. Yhteenvedona voidaan todeta, että yleistynyt ahdistuneisuushäiriö ja tarkastelun kohteena olevat autoimmuunisairaudet olivat vakaassa yhteydessä toisiinsa. Yhteys havaittiin sekä poikkileikkaustarkastelussa että pitkittäistarkastelussa. Henkilöillä, joilla oli yleistynyt ahdistuneisuushäiriö ensimmäisellä tutkimuskerralla, oli yli kaksinkertainen riski autoimmuunisairaudelle toisella tutkimuskerralla verrattuna henkilöihin, joilla ei ollut yleistynyttä ahdistuneisuushäiriötä. Lisäksi kuitenkin havaittiin, että myös autoimmuunisairaus lisäsi yleistyneen ahdistuneisuushäiriön riskiä. Henkilöillä, joilla oli autoimmuunisairaus ensimmäisellä tutkimuskerralla, oli myös lähes kolme kertaa todennäköisemmin yleistynyt ahdistuneisuushäiriö toisella tutkimuskerralla verrattuna henkilöihin, joilla ei ollut autoimmuunisairautta.

Autoimmuunisairauksien ja yleistyneen ahdistuneisuushäiriön riskisuhteissa ei ollut huomattavaa eroa regressiomallien välillä, joista mallissa 1 oli huomioitu demografiset tekijät ja mallissa 2 terveyskäyttäytyminen. Naissukupuoli oli vakaasti yhteydessä sekä autoimmuunisairauksiin että yleistyneeseen ahdistuneisuushäiriöön. Iän myötä riski autoimmuunisairauksille kasvoi, kun taas yleistyneelle ahdistuneisuushäiriölle pieneni. Korkeampi koulutus pienensi riskiä sekä autoimmuunisairauksille että yleistyneelle ahdistuneisuushäiriölle. Muista muuttujista korkeampi painoindeksi ja tupakointi olivat yhteydessä autoimmuunisairauksiin poikkileikkaustarkastelussa, mutta tupakoinnin yhteys hävisi pitkittäistarkastelussa. Siviilisääty ja tupakointi olivat yhteydessä poikkileikkaustarkastelussa yleistyneeseen ahdistuneisuushäiriöön, mutta molempien yhteys hävisi pitkittäistarkastelussa.

4.2 Tulokset suhteessa aikaisempaan tietoon

Tämän tutkimuksen tulokset ovat pääosin yhdenmukaisia aikaisempien tutkimustulosten kanssa. Aikaisemmissa tutkimuksissa ahdistuneisuushäiriöiden on todettu olevan yhteydessä useiden muiden sairauksien ohella autoimmuunisairauksiin sekä autoimmuunipohjaisiin kilpirauhasentulehduksiin (Carta ym., 2004; Sareen ym., 2005; Siegmann ym., 2018). Aikaisemmissa tutkimuksissa minkä tahansa ahdistuneisuushäiriön on todettu lisäävän

todennäköisyyttä autoimmuunisairaudesta noin kaksinkertaiseksi (Sareen ym., 2005; Siegmann ym., 2018). Tässä tutkimuksessa saadut riskisuhteet olivat samansuuntaisia, elleivät jopa hieman korkeampia. Tulokset ovat yhteneväisiä aikaisempaan tietoon myös demografisten tekijöiden osalta. Sekä ahdistuneisuushäiriöiden että autoimmuunisairauksien on todettu olevan selvästi yleisempiä naisilla (Jacobson ym., 1997; Somers ym., 2006), ja ahdistuneisuusoireilu alkaa usein jo varhaisella iällä (Kessler ym., 2005). Myös terveyskäyttämisen on tiedetty jo pitkään olevan yhteydessä mielenterveyteen (Goodwin, 2003; O'neil ym., 2014).

Toistaiseksi ahdistuneisuushäiriöiden ja autoimmuunisairauksien yhteyttä on tutkittu lähinnä poikkileikkausasetelmilla, joten yhteyden syy-seuraussuhteet ovat olleet epäselviä (Sareen ym., 2005; Siegmann ym., 2018). Ainoastaan trauma- ja stressiperäisten häiriöiden osalta on tehty pitkittäistutkimuksia, ja niiden on todettu lisäävän riskiä autoimmuunisairaudesta ilmaantumiselle (Song ym., 2018). Yleistyneen ahdistuneisuushäiriön osalta tutkimus on ollut vähäisempää ja yhteyttä on tutkittu lähinnä poikkileikkausasetelmilla sekä pienillä otoksilla (Sareen ym., 2005; Carta ym., 2004; Carta ym., 2005). Joissakin aikaisemmissa tutkimuksissa esimerkiksi posttraumaattinen stressireaktio ja sosiaalinen fobia ovat olleet voimakkaammin yhteydessä autoimmuunisairauksiin kuin yleistynyt ahdistuneisuushäiriö (Sareen ym., 2005). Toisissa tutkimuksissa on taas havaittu yhteyksiä ainakin yleistyneen ahdistuneisuushäiriön ja autoimmuunipohjaisten kilpirauhasentulehdusten välillä (Carta ym., 2004; Carta ym., 2005).

Tässä tutkimuksessa yleistynyt ahdistuneisuushäiriö oli vakaasti yhteydessä autoimmuunisairauksiin, kun tarkastelun kohteena olivat lupus ja puhtaat autoimmuunisairaudet sekä kilpirauhasen ja nivelten tulehdukset. Riskisuhteet olivat korkeampia kuin aikaisemmissa tutkimuksissa on saatu (Sareen ym., 2005). Tietääksemme ahdistuneisuushäiriöiden ja autoimmuunisairauksien kaksisuuntaista yhteyttä ei ole tutkittu aikaisemmin samassa aineistossa. Tässä pitkittäistutkimuksessa saatiin vahvistusta yleistyneen ahdistuneisuushäiriön ja autoimmuunisairauksien molemmiin suuntaiselle yhteydelle. Yleistynyt ahdistuneisuushäiriö voi lisätä riskiä autoimmuunisairauksille, mutta myös autoimmuunisairaus voi lisätä riskiä ahdistuneisuushäiriölle.

4.3 Mahdollisia selittäviä tekijöitä yhteyden taustalla

On lukuisia tekijöitä, jotka voivat selittää ahdistuneisuushäiriöiden ja autoimmuunisairauksien yhteyttä. On mahdollista, että ahdistuneisuushäiriöt ja autoimmuunisairaudet jakavat yhteisiä geneettisiä riskitekijöitä. Tieto mielenterveyshäiriöiden geneettisistä riskitekijöistä kasvaa jatkuvasti, ja myös yleistyneen ahdistuneisuushäiriön osalta heritabiliteetti näyttäisi olevan kohtalainen (Hetteima ym., 2001; Purves ym., 2020). Uudemmissa tutkimuksissa myös ahdistuneisuushäiriöt on yhdistetty samoihin geneettisiin tekijöihin, jotka on yhdistetty muun muassa skitsofreniaan, tiettyihin somaattisiin sairauksiin sekä hormonien säätelyyn (Levey ym., 2020; Purves ym., 2020). Toistaiseksi mielenterveyshäiriöiden geneettinen tutkimus on kuitenkin vasta alussa, ja tarvittaisiin lisää tutkimusta yhteyksien varmistamiseksi. Toisaalta yhteyden taustalla voi olla myös psykologisia tekijöitä. Yleistyneeseen ahdistuneisuushäiriöön liittyy usein psykosomaattisia oireita, ja myös kroonisen sairauden puhkeaminen voi lisätä psyykkistä kuormitusta ja oireilua (Katon ym., 2007; Löwe ym., 2008).

Myös psykologisen stressi ja sen vaikutukset kehon neuroendokriinisiin sekä immuunijärjestelmän toimintaan voivat olla yksi mahdollinen yhteyttä selittävä tekijä (Segerstrom & Miller, 2004). On mahdollista, että geneettiset riskitekijät vaikuttavat siihen, miten kehon neuroendokriiniset järjestelmät reagoivat ulkoisiin stressitekijöihin (Glaser & Kiecolt-Glaser, 2005; Irwin & Cole, 2011). Stressitekijät voivat aktivoida esimerkiksi hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakselin (HPA) tai sympaattisen lisämunuaisjärjestelmän (SAM), jotka säätelevät immuunijärjestelmään vaikuttavia hormoneja (Glaser & Kiecolt-Glaser, 2005; Irwin & Cole, 2011). Stressihormonit voivat vaikuttaa immuunijärjestelmään suoraan, tai välillisesti esimerkiksi tulehdusta ehkäisevien sytokiinien tuotannon kautta (Glaser & Kiecolt-Glaser, 2005; Irwin & Cole, 2011). Kroonistuuessaan stressitekijät näyttävät liittyvän immuunijärjestelmän haitallisiin muutoksiin ja immuunijärjestelmän sopeutumiskyvyn vähenemiseen (Segerstrom & Miller, 2004).

Muun muassa masennuksen on havaittu olevan yhteydessä sytokiinien kohonneisiin pitoisuuksiin, mikä viittaa immuunijärjestelmän aktivoitumiseen (Dowati ym., 2010). Tämä on herättänyt kiinnostuksen myös ahdistuneisuushäiriöiden vaikutuksesta immuunijärjestelmän toimintaan, sillä masennus- ja ahdistuneisuushäiriöiden komorbiditeetti on korkea ja taustalla on ajateltu olevan samanlaisia neurobiologisia mekanismeja (Brady & Kendall, 1992; Hou & Baldwin, 2012). On ehdotettu, että myös masennuksen ja ahdistuksen aiheuttama krooninen stressi voi vaikuttaa neurologisten järjestelmien kautta immuunijärjestelmään (Leonard & Myint, 2009; Hou & Baldwin,

2012). Ahdistuneisuushäiriöiden osalta neuroimmunologinen tutkimus on kuitenkin ollut hyvin hajanaista, ja vain yksittäisiä tutkimuksia on tehty sytokiinipitoisuuksista ahdistuneisuuteen liittyen (Hou & Baldwin, 2012). Vaatisi lisää lääketieteellistä tutkimusta, että voitaisiin selvittää, onko ahdistuneisuushäiriöiden ja autoimmuunisairauksien yhteyden taustalla neurobiologinen mekanismi, geneettinen tekijä vai täysin muu syy.

4.3 Kliininen merkitys

Viimeaikaiset tutkimukset ovat jo osoittaneet, että mielenterveysongelmat ovat yhteydessä useisiin somaattisiin sairauksiin (Momen ym., 2020). Fyysisten ja psyykkisten sairauksien päällekkäisyys alleviivaa integroidun hoidon ja moniammatillisen yhteistyön tärkeyttä (Aquin ym., 2017). Yksittäisten häiriöiden ja sairauksien tarkastelu voi kuitenkin tarjota edelleen tarkempaa tietoa siitä, onko yhteys fyysisten ja psyykkisten sairauksien välillä spesifi tietyille häiriöille ja sairauksille vai liittyykö yhteys yleiseen psyykkiseen oireiluun ja sairastuvuuteen. On hyvä kuitenkin huomata, että vaikka yleistyneen ahdistuneisuushäiriön ja autoimmuunisairauksien välillä löydettiin yhteys, mallien selitysvoima ja sensitiivisyys positiivisille havainnoille oli heikko. Koska tarkkoja mekanismeja yhteyden taustalla ei vielä tunneta, yleistyneen ahdistuneisuushäiriön ja muiden muuttujien perusteella ei voida ennustaa autoimmuunisairauksien ilmaantumista tai toisinpäin. Autoimmuunisairauksien ja yleistyneen ahdistuneisuushäiriön riskitekijät ovat moninaisia, ja tarvittaisiin huomattavasti lisää systemaattista tutkimusta niiden määrittämiseksi (Fusar-Poli, Hijazi, Stahl & Steyerberg, 2018).

Mikäli jatkossa mielenterveydenhäiriöiden ja autoimmuunisairauksien välisiä yhteisiä geneettisiä tai neurobiologisia riskitekijöitä ja taustamekanismeja tunnistetaan, voidaan tietoa hyödyntää paremmin kliinisessä käytössä. Mikäli ahdistuneisuushäiriöillä ja autoimmuunisairauksilla on osittain yhteinen etiologia, voidaan niitä mahdollisesti myös hoitaa samoin lääketieteellisin keinoin. Muun muassa Song ja kollegat (2018) havaitsivat, että SSRI-lääkkeiden käyttö ensimmäisenä vuotena posttraumaattisen stressireaktion diagnosoinnista pienensi riskiä myös autoimmuunisairaudelle (Song ym., 2018). Vaikka tulokset ovat vasta hyvin alustavia, ne tukevat näkemystä tiettyjen mielenterveydenhäiriöiden ja autoimmuunisairauksien yhteisestä etiologiasta.

Autoimmuunisairauksien määrittely on edelleen haastavaa, sillä kaikkien sairauksien etiologiaa ei tunneta. Muun muassa joidenkin niveltulehdusten autoimmuunipohjaa tutkitaan yhä edelleen (Wegner ym., 2010; Winfield, 1989; Xiang ym., 2004), mutta ne haluttiin silti ottaa tarkasteluun mukaan tässä tutkimuksessa. Riski autoimmuunisairauksille voi vaihdella sen mukaan, mitä sairauksia on otettu tarkastelun kohteeksi (Jacobson ym., 1997). Aikaisemmin ahdistuneisuushäiriöiden yhteyksiä autoimmuunisairauksiin on tarkasteltu lähinnä puhtailla autoimmuunisairauksilla sekä kilpirauhasentulehduksilla (Siegmann ym., 2018; Song ym., 2018). Tässä tutkimuksessa tarkastelun kohteena olivat lupus ja puhtaat autoimmuunisairaudet, kilpirauhasen tulehdukset sekä niveltulehdukset, joista kaksi viimeistä olivat varsin yleisiä aineistossa. Tuloksia ei tulisi yleistää koskemaan muita sairauksia.

4.4 Tutkimuksen rajoitukset ja vahvuudet

MIDUS aineistossa on tarkasteltu useita psyykkisiä, terveydellisiä ja demografisia tekijöitä. Aineistoa voidaan pitää varsin kattavana otoksena yhdysvaltalaisesta väestöstä, ja samoja tutkittavia on seurattu useampana ajankohtana vuosikymmenien ajan. Näin ollen aineisto tarjosi hyvän mahdollisuuden tarkastella yleistyneen ahdistuneisuushäiriön ja autoimmuunisairauksien yhteyttä pitkittäistutkimusasetelmalla. Toistaiseksi psyykkisen oireilun yhteyttä sairastavuuteen on tutkittu pitkälti poikkileikkausasetelmilla (Sareen ym., 2005; Siegmann ym., 2018), joten pitkittäistutkimusasetelmaa ja molemmiin suuntaisen yhteyden tarkastelua voidaan pitää tutkimuksen huomattavana vahvuutena. Toisaalta aineistossa oli myös pitkittäisaineistolle tyypillisesti paljon poisjääntejä ja puuttuvia arvoja, mikä voi heikentää tulosten luotettavuutta. Toisella tutkimuskerralla alkuperäisistä tutkittavista tavoitettiin vain 64.7 % prosenttia ja fyysistä terveyttä koskevien kysymyksien kohdalla esiintyi vastaamattomuutta.

Yleistynyttä ahdistuneisuushäiriötä oli mitattu SCIDI-SF haastattelurungolla, jota voidaan pitää varsin luotettavana diagnostisena mittarina (Kessler ym., 1998). Lisäksi yleistyneen ahdistuneisuushäiriön osalta tiedot oli saatu kerättyä kaikilta tutkittavilta ensimmäisellä tutkimuskerralla sekä kaikilta tavoitetuilta tutkittavilta toisella tutkimuskerralla. Sen sijaan fyysistä terveyttä koskeviin kysymyksiin oli vastattu heikommin sekä ensimmäisellä että toisella tutkimuskerralla. Lisäksi fyysistä terveyttä koskeviin kysymyksiin vastattiin itsearviointina, joten tulokset eivät välttämättä täysin vastaa koehenkilöiden todellista tai objektiivisesti mitattua terveydentilaa. Fyysistä terveyttä koskeviin kysymyksiin vastattiin kaksiporaisella asteikolla

(kyllä/ei), ja kysymysasettelussa ei myöskään selvinnyt, mikä autoimmuunisairaus, kilpirauhasentulehdus tai niveltulehdus oli kyseessä. Tästä syystä esimerkiksi autoimmuunipohjaista diabetesta ei voitu ottaa mukaan tarkasteluun, koska kysymysasettelusta ei selvinnyt, oliko kyseessä tyypin 1 vai 2 diabetes.

Satunnaisotannasta huolimatta korkeakoulutetut ja valkoiset tutkittavat olivat hieman ylliedustettuina aineistossa verrattuna nykyisiin yhdysvaltalaisiin väestörakennetutkimuksiin (U.S. Census Bureau, 2019). Etnisyyttä ei tästä syystä pystytty ottamaan mukaan analyysihin, sillä muut etniset ryhmät olivat liian pieniä suhteessa valkoisiin vastaajiin. Matalampi koulutus näytti olevan myös yksi toisen tutkimuskerran poisjääntiin ja vastaamattomuuteen yhteydessä olevista tekijöistä. Muista muuttujista sukupuoli, siviilisääty sekä tupakointi olivat yhteydessä toiselta tutkimuskerralta poisjääntiin ja terveyttä koskevissa kysymyksissä vastaamattomuuteen, kun taas ikä, työllisyys ja painoindeksi eivät. Samoja taustatekijöitä on myös aikaisemmissa tutkimuksissa yhdistetty suurempaan tutkimuksesta poisjäännin todennäköisyyteen (Graaf, Bijl, Smit, Ravelli & Vollebergh, 2000; Young, Powers & Bell, 2006). Sen sijaan tarkastelun kohteena olevat yleistynyt ahdistuneisuushäiriö ja autoimmuunisairaudet eivät olleet yhteydessä poisjääntiin tai vastaamattomuuteen, joten näiden osalta tuloksia voidaan pitää varsin luotettavina. Sekä MIDUS1 tutkimuskerran poikkileikkausasetelmassa, että MIDUS1 ja MIDUS2 tutkimuskertojen välisessä pitkittäisasetelmassa saatiin hyvin samansuuntaisia tuloksia, joten tulokset ovat johdonmukaisia toistensa kanssa.

4.5 Johtopäätökset

Tämä tutkimus lisäsi tietoa ahdistuneisuushäiriöiden ja autoimmuunisairauksien kaksisuuntaisesta yhteydestä. Ahdistuneisuushäiriöistä eivät ainoastaan stressi- ja traumaperäiset häiriöt, vaan myös yleistynyt ahdistuneisuushäiriö voi olla yhteydessä autoimmuunisairauksiin. Yleistynyt ahdistuneisuushäiriö voi lisätä riskiä autoimmuunisairauden ilmaantumiselle, mutta myös autoimmuunisairaus voi lisätä riskiä ahdistuneisuushäiriölle. Tiedyt demografiset tekijät ja terveyskäyttäytyminen olivat yhteydessä sekä autoimmuunisairauksiin että yleistyneeseen ahdistuneisuushäiriöön, mutta eivät selittäneet yhteyttä niiden välillä. Tarvitaan edelleen lisää lääketieteellistä tutkimusta, jotta voidaan selvittää, onko ahdistuneisuushäiriöiden ja autoimmuunisairauksien yhteyden taustalla yhteinen geneettinen tekijä, psykologisen stressin aiheuttama muutos neuroendokriinisissa ja immunologisissa järjestelmissä vaiko täysin muu syy.

Yhteisten taustalla vaikuttavien mekanismien selvittäminen tarjoaisi arvokasta tietoa autoimmuunisairauksien ja mielenterveyshäiriöiden etiologiasta, ja voisi mahdollistaa tulosten hyödyntämisen kliinisessä käytössä.

5 Lähteet

American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). *American Psychiatric Pub.*

Aquin, J. P., El-Gabalawy, R., Sala, T. & Sareen, J. (2017). Anxiety disorders and general medical conditions: current research and future directions. *Focus*, 15(2), 173-181.

Brady, E. U. & Kendall, P. C. (1992). Comorbidity of anxiety and depression in children and adolescents. *Psychological bulletin*, 111(2), 244.

Carta, M. G., Loviselli, A., Hardoy, M. C., Massa, S., Cadeddu, M., Sardu, C., ... & Mariotti, S. (2004). The link between thyroid autoimmunity (antithyroid peroxidase autoantibodies) with anxiety and mood disorders in the community: a field of interest for public health in the future. *BMC psychiatry*, 4(1), 25.

Carta, M. G., Hardoy, M. C., Carpiello, B., Murru, A., Marci, A. R., Carbone, F., ... & Mariotti, S. (2005). A case control study on psychiatric disorders in Hashimoto disease and Euthyroid Goitre: not only depressive but also anxiety disorders are associated with thyroid autoimmunity. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*, 1(1), 1-4.

Davidson, A. & Diamond, B. (2001). Autoimmune diseases. *New England Journal of Medicine*, 345(5), 340-350.

Dowlati, Y., Herrmann, N., Swardfager, W., Liu, H., Sham, L., Reim, E. K. & Lanctôt, K. L. (2010). A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biological psychiatry*, 67(5), 446-457.

Dube, S. R., Fairweather, D., Pearson, W. S., Felitti, V. J., Anda, R. F. & Croft, J. B. (2009). Cumulative childhood stress and autoimmune diseases in adults. *Psychosomatic medicine*, 71(2), 243.

Favero, M., Schiavon, F., Riato, L., Carraro, V. & Punzi, L. (2008). Rheumatoid arthritis is the major risk factor for septic arthritis in rheumatological settings. *Autoimmunity reviews*, 8(1), 59-61.

Fusar-Poli, P., Hijazi, Z., Stahl, D. & Steyerberg, E. W. (2018). The science of prognosis in psychiatry: a review. *JAMA psychiatry*, 75(12), 1289-1297.

Glaser, R. & Kiecolt-Glaser, J. K. (2005). Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nature Reviews Immunology*, 5(3), 243-251.

Goodwin, R. D. (2003). Association between physical activity and mental disorders among adults in the United States. *Preventive medicine*, 36(6), 698-703.

- Graaf, R. D., Bijl, R. V., Smit, F., Ravelli, A. & Vollebergh, W. A. (2000). Psychiatric and sociodemographic predictors of attrition in a longitudinal study The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *American Journal of Epidemiology*, 152(11), 1039-1047.
- Hettema, J. M., Neale, M. C. & Kendler, K. S. (2001). A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *American Journal of Psychiatry*, 158(10), 1568-1578.
- Hou, R. & Baldwin, D. S. (2012). A neuroimmunological perspective on anxiety disorders. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 27(1), 6-14.
- Irwin, M. R. & Cole, S. W. (2011). Reciprocal regulation of the neural and innate immune systems. *Nature Reviews Immunology*, 11(9), 625-632.
- Jacobson, D. L., Gange, S. J., Rose, N. R. & Graham, N. M. (1997). Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clinical immunology and immunopathology*, 84(3), 223-243.
- Katon, W., Lin, E. H. & Kroenke, K. (2007). The association of depression and anxiety with medical symptom burden in patients with chronic medical illness. *General hospital psychiatry*, 29(2), 147-155.
- Kessler, R. C., Andrews, G., Mroczek, D., Ustun, B. & Wittchen, H. U. (1998). The World Health Organization composite international diagnostic interview short-form (CIDI-SF). *International journal of methods in psychiatric research*, 7(4), 171-185.
- Kessler R. C., Berglund P., Demler O., Jin R., Merikangas K. R. & Walters E. E. (2005). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry* 62, 593–602.
- Kessler, R. C. & Greenberg, P. E. (2002). The economic burden of anxiety and stress disorders. *Neuropsychopharmacology: The fifth generation of progress*, 67, 982-92.
- Levey, D. F., Gelernter, J., Polimanti, R., Zhou, H., Cheng, Z., Aslan, M., ... & Stein, M. B. (2020). Reproducible genetic risk loci for anxiety: results from ~ 200,000 participants in the Million Veteran Program. *American Journal of Psychiatry*, 177(3), 223-232.
- Leonard B. E. & Myint A. (2009). The psychoneuroimmunology of depression. *Hum Psychopharmacol* 24, 165–175.
- Löwe, B., Spitzer, R. L., Williams, J. B., Mussell, M., Schellberg, D. & Kroenke, K. (2008). Depression, anxiety and somatization in primary care: syndrome overlap and functional impairment. *General hospital psychiatry*, 30(3), 191-199.
- Mackay, I. R. & Burnet, F. M. (1963). Autoimmune diseases: pathogenesis, chemistry and therapy. *Thomas*.

- Marrack, P., Kappler, J. & Kotzin, B. L. (2001). Autoimmune disease: why and where it occurs. *Nature medicine*, 7(8), 899-905.
- Momen, N. C., Plana-Ripoll, O., Agerbo, E., Benros, M. E., Børglum, A. D., Christensen, M. K., ... & McGrath, J. J. (2020). Association between mental disorders and subsequent medical conditions. *New England Journal of Medicine*, 382(18), 1721-1731.
- Ngo, S. T., Steyn, F. J. & McCombe, P. A. (2014). Gender differences in autoimmune disease. *Frontiers in neuroendocrinology*, 35(3), 347-369.
- O'neil, A., Quirk, S. E., Housden, S., Brennan, S. L., Williams, L. J., Pasco, J. A., ... & Jacka, F. N. (2014). Relationship between diet and mental health in children and adolescents: a systematic review. *American journal of public health*, 104(10), e31-e42.
- Purves, K. L., Coleman, J. R., Meier, S. M., Rayner, C., Davis, K. A., Cheesman, R., ... & Eley, T. C. (2020). A major role for common genetic variation in anxiety disorders. *Molecular psychiatry*, 25(12), 3292-3303.
- Radler, B. T. & Ryff, C. D. (2010). Who participates? Accounting for longitudinal retention in the MIDUS national study of health and well-being. *Journal of aging and health*, 22(3), 307-331.
- Ryff, O. G. B. C. D., & Kessler, R. C. (2004). How healthy are we?: A national study of well-being at midlife. *University of Chicago Press*.
- Sareen, J., Cox, B. J., Clara, I. & Asmundson, G. J. (2005). The relationship between anxiety disorders and physical disorders in the US National Comorbidity Survey. *Depression and anxiety*, 21(4), 193-202.
- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, 511(7510), 421-427.
- Segerstrom, S. C. & Miller, G. E. (2004). Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychological bulletin*, 130(4), 601.
- Selmi, C., & Gershwin, M. E. (2014). Diagnosis and classification of reactive arthritis. *Autoimmunity reviews*, 13(4-5), 546-549.
- Siegmann, E. M., Müller, H. H., Luecke, C., Philipsen, A., Kornhuber, J. & Grömer, T. W. (2018). Association of depression and anxiety disorders with autoimmune thyroiditis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA psychiatry*, 75(6), 577-584.
- Singh, R., Aggarwal, A., & Misra, R. (2007). Th1/Th17 cytokine profiles in patients with reactive arthritis/undifferentiated spondyloarthritis. *The Journal of rheumatology*, 34(11), 2285-2290.
- Somers, J. M., Goldner, E. M., Waraich, P. & Hsu, L. (2006). Prevalence and incidence studies of anxiety disorders: a systematic review of the literature. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 51(2), 100-113.

- Song, H., Fang, F., Tomasson, G., Arnberg, F. K., Mataix-Cols, D., de la Cruz, L. F., ... & Valdimarsdóttir, U. A. (2018). Association of stress-related disorders with subsequent autoimmune disease. *Jama*, 319(23), 2388-2400.
- Tomer, Y. & Huber, A. (2009). The etiology of autoimmune thyroid disease: a story of genes and environment. *Journal of autoimmunity*, 32(3-4), 231-239.
- Tyrer, P. & Baldwin, D. (2006). Generalised anxiety disorder. *The Lancet*, 368(9553), 2156-2166.
- U.S. Census Bureau. (2019). American Community Survey 1-Year Estimates. <https://data.census.gov/cedsci/>
- Vanderpump, M. P. (2011). The epidemiology of thyroid disease. *British medical bulletin*, 99(1).
- Wegner, N., Lundberg, K., Kinloch, A., Fisher, B., Malmström, V., Feldmann, M. & Venables, P. J. (2010). Autoimmunity to specific citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis. *Immunological reviews*, 233(1), 34-54.
- Weiller E., Bisserte J. C. & Maier E. (1998). Prevalence and recognition of anxiety syndromes in five European primary care settings. A report from the WHO study on Psychological Problems in General Health Care. *British Journal of Psychiatry Supplement* 34, 18–23.
- Winfield, J. B. (1989). Stress proteins, arthritis, and autoimmunity. *Arthritis and rheumatism*, 32(12), 1497-1504.
- Xiang, Y., Sekine, T., Nakamura, H., Imajoh-Ohmi, S., Fukuda, H., Nishioka, K. & Kato, T. (2004). Proteomic surveillance of autoimmunity in osteoarthritis: identification of triosephosphate isomerase as an autoantigen in patients with osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 50(5), 1511-1521.
- Young, A. F., Powers, J. R. & Bell, S. L. (2006). Attrition in longitudinal studies: who do you lose?. *Australian and New Zealand journal of public health*, 30(4), 353-361.